



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 42 875 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 196 42 875.0
⑳ Anmeldetag: 17. 10. 96
㉑ Offenlegungstag: 23. 4. 98

⑤ Int. Cl.⁶:
C 07 J 31/00
C 07 C 15/06
C 07 C 43/11
C 07 C 19/03
A 61 K 31/575
B 01 F 17/00

⑦ Anmelder:
Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE

⑧ Erfinder:
Behler, Ansgar, Dr., 46240 Bottrop, DE; Wachter,
Rolf, Dr., 40595 Düsseldorf, DE; Tesmann, Holger,
Dr., 41363 Jüchen, DE

⑥ Entgegenhaltungen:
DE 22 03 048 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤ Verfahren zur Herstellung von Sterolsulfaten

⑥ Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur Herstellung von Sterolsulfaten, bei dem man Sterine in organischen Lösungsmitteln mit Sulfiermitteln, ausgewählt aus der Gruppe, die von Schwefelsäure, Oleum, Amidsulfonsäure, gasförmigem Schwefeltrioxid und Chlorsulfonsäure gebildet wird, behandelt und anschließend in an sich bekannter Weise mit Basen neutralisiert. Die Sterolsulfate werden in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten, zeichnen sich durch eine ausgezeichnete Farbqualität aus und können als Emulgatoren für die Herstellung kosmetischer Zubereitungen eingesetzt werden.

DE 196 42 875 A 1

DE 196 42 875 A 1

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Sterolsulfaten, bei dem man Sterine in organischen Lösungsmitteln mit geeigneten Sulfiermitteln umsetzt und anschließend neutralisiert sowie die Verwendung der Sterolsulfate als Emulgatoren.

Stand der Technik

Die ständige Erneuerung der Haut wird durch Lipide bewirkt, die sich in der Epidermis befinden. Unter diesen Epidermislipiden kommt dem Cholesterinsulfat eine Schlüssel-funktion zu [vgl. Helme, Rev. Fr. Corps Gras 37, 379 (1990), Zeidler, Skin Care Forum 2, April 1992, Paepe, SÖFW-Journal 12,199 (1996)]. Die Herstellung von Cholesterinsulfat ist aufgrund seines hohen Schmelzpunktes von 149 bis 151°C problematisch. Eine direkte Umsetzung mit üblichen Sulfiermitteln wie Schwefeltrioxid oder Chlorsulfonsäure scheidet aus. Aus einem Aufsatz von Sobel und Spoerri in J. Am. Chem. Soc 63 1259 (1941) ist ein Verfahren bekannt, bei dem man Cholesterin in Benzol löst und anschließend mit einem Pyridinium-SO₃-Komplex sulfatiert. Aus diesem primär gebildeten Pyridiniumsalz des Cholesterinsulfats muß anschließend durch Umsalzen das gewünschte Alkalisalz hergestellt werden. Für eine technische Herstellung kommt dieses Verfahren aufgrund des hohen Aufwandes indes nicht in Betracht.

Die Aufgabe der Erfindung hat somit darin bestanden, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, das Sterolsulfate in hohen Ausbeuten liefert und mit einem geringeren technischen Aufwand auskommt.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Sterolsulfaten, bei dem man Sterine in organischen Lösungsmitteln mit Sulfiermitteln, ausgewählt aus der Gruppe, die von Schwefelsäure, Oleum, Amidosulfonsäure, gasförmigem Schwefeltrioxid und Chlorsulfonsäure gebildet wird, behandelt und anschließend in an sich bekannter Weise mit Basen neutralisiert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß sich auf diesem Wege hellfarbige Sterolsulfate in beinahe quantitativen Ausbeuten herstellen lassen.

Sterine

Unter Sterinen, die als Einsatzstoffe zur Herstellung der erfindungsgemäßen Sterolsulfate in Betracht kommen, sind solche Steroide zu verstehen, die nur am C-3 eine Hydroxylgruppe, sonst aber keine funktionellen Gruppen tragen. Es handelt sich also formal um Alkohole, weswegen diese Gruppe von Verbindungen auch gelegentlich als Sterole bezeichnet werden. In der Regel besitzen die Sterine 27 bis 30 Kohlenstoffatome und eine Doppelbindung in 5/6, gegebenenfalls 7/8, 8/9 oder anderen Positionen. Als Ausgangsstoffe kommen jedoch neben diesen ungesättigten Spezies auch die durch Härtung erhältlichen gesättigten Verbindungen in Frage. Typische Beispiele für geeignete Sterine sind Zoosterine wie etwa tierisches Cholesterin, Lanosterine aus Wollfett, Spongosterine aus Schwämmen oder Stellasterine aus Seeestern. Wegen der helleren Farbe der Sulfatierungsprodukte werden jedoch vorzugsweise Phytosterine eingesetzt, wie beispielsweise Ergosterine, Campesterine, Stigmasterine und Sistosterine.

Zur Herstellung reiner Sterolsulfate empfiehlt sich der Einsatz chemisch inerte Lösungsmittel, also von Stoffen, die selbst nicht mit dem Sulfatierungsagens abreagieren können. Typische Beispiele hierfür sind Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Chloroform oder Methylenchlorid, Ether wie beispielsweise tert. Butylether, Aromaten wie beispielsweise Benzol, Toluol, Xylole, Cumol, Ethylbenzol oder Chlorbenzole sowie weiterhin Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon und - mit Einschränkungen - Dimethylsulfoxid. Die Menge des Lösungsmittel richtet sich in erster Linie nach der Löslichkeit der Sterine. Üblicherweise wird man auf 100 g Sterin etwa 1 l Lösungsmittel einsetzen.

Reaktive Lösungsmittel

Neben der Herstellung der reinen Sterolsulfaten kann es aus anwendungstechnischen Gründen auch interessant sein, Compounds mit anderen in der Kosmetik üblichen Tensiden herzustellen. Als besonders elegante Lösung hat es sich dabei erwiesen, wenn man hierzu den Weg einer Co-Sulfatierung nutzt, d. h. als reaktives Lösungsmittel eine Vorstufe für das Co-Tensid auswählt. So kann man die Sterine beispielsweise in Fettalkoholen oder Fettalkoholpolyglycolthern lösen, die durch die Co-Sulfatierung in Fettalkoholsulfate oder Fettalkoholethersulfate überführt werden. Typische Beispiele für geeignete reaktive Lösungsmittel sind Fettalkohole mit 6 bis 22, vorzugsweise 12 bis 18 Kohlenstoffatomen wie etwa Capronalkohol, Caprylalkohol, 2-Ethylhexylalkohol, Caprinalkohol, Laurylalkohol, Isotridecylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Palmoleylalkohol, Stearylalkohol, Isostearylalkohol, Oleylalkohol, Elaidylalkohol, Petroselinylalkohol, Linolylalkohol, Linolenylalkohol, Elaeostearylalkohol, Arachylalkohol, Gadolelalkohol, Behenylalkohol, Ewcyalkohol, Brassidylalkohol und deren technische Mischungen sowie deren Anlagerungsprodukte von durchschnittlich 1 bis 20 und vorzugsweise 2 bis 10 Mol Ethylenoxid. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von Anlagerungsprodukten von 2 bis 5 Mol Ethylenoxid an Fettalkohole mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen. Neben diesen Stoffen können als reaktive Lösungsmittel natürlich auch andere Verbindungen in Betracht kommen, die unter den Reaktionsbedingungen mit Chlorsulfonsäure abreagieren und Tenside bilden. Typische Beispiele hierfür sind Alkylaromaten, Olefine, ungesättigte Fettstoffe, Partialglyceride und/oder Fettsäureester. Üblicherweise setzt man die Sterine und die reaktiven Lösungsmittel im molaren Verhältnis 1 : 2 bis 1 : 20 und insbesondere 1 : 8 bis 1 : 12 ein.

Sulfatierung und Neutralisation

Zur Sulfatierung werden die Sterine zunächst in einer entsprechenden Menge des (inerten oder reaktiven) Lösungsmittels vorgelegt und dann bei Temperaturen im Bereich von 25 bis 80°C mit Schwefelsäure, Oleum, Amidosulfonsäure, gasförmigem Schwefeltrioxid oder vorzugsweise Chlorsulfonsäure (CSA) umgesetzt. Das molare Einsatzverhältnis zwischen den Sterinen und dem Sulfiermittel ist üblicherweise angenähert äquimolar und liegt im Bereich 1 : 0,95 bis 1 : 1,2 und vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,05. Wird ein reaktives Lösungsmittel mitverwendet, muß selbstverständlich eine entsprechend dessen molaren Anteils größere Menge Sulfiermittel eingesetzt werden. Hierzu empfiehlt es sich, ein molares Verhältnis (Sterine + reaktives Lösungsmittel) : Sulfiermittel einzustellen, das ebenfalls im Bereich

1 : 1 bis 1 : 1,05 liegt. Werden inerte Lösungsmittel eingesetzt, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Sulfatierung bei niedrigen Temperaturen, beispielsweise von 30 bis 40°C, auf jeden Fall unterhalb des Siedepunktes der Lösungsmittel durchzuführen. Erfolgt eine Co-Sulfatierung mit Fettalkoholen oder Fettalkoholpolyglycolethern sollten etwas höhere Temperaturen, beispielsweise im Bereich von 40 bis 60°C eingestellt werden.

Die Neutralisation der sauren Reaktionsprodukte kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Hierzu können beispielsweise Alkali- und/oder Erdalkalimetalloxide, Ammoniak, Alkylamine, Alkanolamine oder Glucamine in Form wäßriger Lösungen eingesetzt werden. Vorzugsweise werden jedoch Alkali- und/oder Erdalkalimetallalkoholate in alkoholischer Lösung verwendet. Im Fall des Einsatzes inerten Lösungsmittel hat dies den Vorteil, daß die Sterolsulfate nach der Neutralisation sehr leicht als Feststoffe abfiltriert und mit Wasser gewaschen werden können. Falls erforderlich, können sie zudem auch aus dem Lösungsmittel umkristallisiert werden.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Sterolsulfate weisen oberflächenaktive Eigenschaften auf und fördern die Vermischung von an sich nicht miteinander mischbaren Phasen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher ihre Verwendung als Emulgatoren zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen, in denen sie in Mengen von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,5 bis 1 Gew.-% – bezogen auf die Mittel – enthalten sein können.

Beispiele

Beispiel 1

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter wurden 50 g (0,108 Mol) technisches Phytosterin (Zusammensetzung: 48 Gew.-% Sitosterin, 24 Gew.-% Campesterin und 28 Gew.-% Stigmasterin) in 500 ml Toluol gelöst. Zu der Lösung wurden innerhalb von 15 min bei 35°C 12,7 g (0,108 Mol) Chlorsulfonsäure zugetropft. Anschließend wurde das saure Sulfatierungsprodukt mit 28,8 g (0,16 Mol) Natriummethylat in Form einer 30 Gew.-%igen Lösung in Methanol neutralisiert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, getrocknet und mehrfach mit Wasser gewaschen. Das getrocknete Phytosterolsulfat wies nach Ep-ton-Titration einen Antionsidgehalt von 92,8 Gew.-% auf.

Beispiel 2

Beispiel 1 wurde wiederholt, anstelle des Phytosterins jedoch Cholesterin und anstelle von Toluol Methylenchlorid als Lösungsmittel eingesetzt. Es wurde ein Cholesterolsulfat mit einem Reinheitsgrad von 90,5 Gew.-% erhalten.

Beispiel 3

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter wurden 50 g (0,108 Mol) technisches α,β -Sitosterin in 274 g (1 Mol) Laurylalkohol+2EO-Addukt gelöst. Zu der Lösung wurden bei 50°C innerhalb von 60 min 130 g (1,1 Mol) Chlorsulfonsäure zugetropft. Anschließend wurde das saure Sulfatierungsprodukt mit 290 g (1,6 Mol) Natriummethylat in Form einer 30 Gew.-%igen Lösung in Methanol neutralisiert. Es wurde eine farblose, klare Flüssigkeit erhalten, die einen Anionensidgehalt von 97,8% aufwies.

1. Verfahren zur Herstellung von Sterolsulfaten, dadurch gekennzeichnet, daß man Sterine in organischen Lösungsmitteln mit Sulfiermitteln, ausgewählt aus der Gruppe, die von Schwefelsäure, Oleum, Amidosulfonsäure, gasförmigem Schwefeltrioxid und Chlorsulfonsäure gebildet wird, behandelt und anschließend in an sich bekannter Weise mit Basen neutralisiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoffe Phytosterine und/oder deren Härtingsprodukte einsetzt.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man inerte Lösungsmittel einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Chloroform, Methylenchlorid, tert.-Butylether, Benzol, Toluol, Xylen, Cumol, Ethylbenzol, Chlorbenzolen, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon und/oder Dimethylsulfoxid.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man reaktive Lösungsmittel einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe der Fettalkohole mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder deren Anlagerungsprodukten mit durchschnittlich 1 bis 20 Mol Ethylenoxid.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Sterole und die Chlorsulfonsäure im molaren Verhältnis 1 : 0,95 bis 1 : 1,2 einsetzt.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Sulfatierung bei Temperaturen im Bereich von 25 bis 80°C durchführt.

7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Neutralisation mit Basen durchführt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Alkali- und/oder Erdalkalimetallhydroxiden oder -alkoholaten, Ammoniak, Alkylaminen, Alkanolaminen oder Glucaminen.

8. Verwendung von Sterolsulfaten, erhältlich nach dem Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, als Emulgatoren zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Mitteln.

BEST AVAILABLE COPY

- Leerseite -